Health Canada / Santé Canada

Bulletin 7, numéro 3
Juillet 1997

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO

- ***Les inhibiteurs de l'ECA et le bronchospasme***
- ***L'interféron bêta-1b***
- ***Les produits radiopharmaceutiques***
- ***Le nouveau Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance***

Nouveau nom

Le Programme des médicaments et le Programme des matériels médicaux ont été fusionnés à la fin de l'année 1996. Le 1er mai 1997, nous sommes devenus le Programme des produits thérapeutiques. Nous n'avons pas changé, nous faisons le même travail aux mêmes endroits et nous souhaitons continuer à travailler avec vous!

Les inhibiteurs de l'ECA et le bronchospasme

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) approuvés au Canada sont indiqués pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Certains inhibiteurs de l'ECA sont aussi indiqués pour traiter l'insuffisance cardiaque ou la néphropathie diabétique, ou après un infarctus du myocarde. Le chlorhydrate de bénazépril, le captopril, le cilazapril, le maléate d'énalapril, l'énalaprilat, le fosinopril sodique, le lisinopril, le périndopril erbumine, le chlorydrate de quinapril et le ramipril sont disponibles au Canada.

Une toux sèche, persistante, souvent ennuyeuse et accompagnée de picotements est un des effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'ECA. Cet effet lié à la catégorie de médicaments ne semble avoir aucun lien avec la dose. Ce symptôme peut faire son apparition peu après le début du traitement, mais aussi après des mois, voire même 1 an plus tard. La toux disparaît habituellement quelques jours après avoir cessé de prendre l'inhibiteur de l'ECA<1>. Le lien entre les inhibiteurs de l'ECA et l'hypersensibilité bronchique n'a toutefois pas été établi aussi clairement<2>. Le bronchospasme provoqué par les inhibiteurs de l'ECA peut être causé par des bronchoconstricteurs puissants comme la bradykinine et la substance P, qui sont transformés par l'ECA et peuvent s'accumuler dans les poumons des patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA<2>. On a aussi émis l'hypothèse qu'une toux provoquée par les inhibiteurs de l'ECA peut être attribuable à une inflammation irritante des voies aériennes de patients sensibles et que ce symptôme peut avoir des caractéristiques pathophysiologiques communes avec la toux considérée comme un des premiers symptômes de l'asthme<3>. On a toutefois proposé d'autres mécanismes pour expliquer la toux et le bronchospasme provoqués par les inhibiteurs de l'ECA, mais le mécanisme exact en cause demeure encore inconnu<1,4>.

Même si les inhibiteurs de l'ECA sont sans danger pour la plupart des patients atteints d'obstruction des voies aériennes, on a signalé à l'occasion des symptômes asthmatiques, l'exacerbation d'asthme ou une élévation de la réactivité bronchique. Ces constatations ne sont toutefois pas universelles<1,2>. Dans le cadre de 2 importantes études rétrospectives, on a évalué des rapports de réactions respiratoires indésirables associées aux inhibiteurs de l'ECA. Au cours d'une étude contrôlée de cohortes en Nouvelle-Zélande, on a constaté que la fréquence d'apparition de nouveaux bronchospasmes et des réapparitions de bronchospasmes antérieurs était beaucoup plus élevée dans la cohorte des sujets traités au moyen d'un inhibiteur de l'ECA que chez ceux du groupe témoin qui ont reçu des hypolipidémiants<1,2,5>.

Dans l'autre étude<6>, fondée sur des données tirées du système d'information sur les médicaments de la Suède, on a repéré des patients chez lesquels les inhibiteurs de l'ECA ont semblé causer ou aggraver des symptômes asthmatiques ou une dyspnée. Des symptômes respiratoires ont fait leur apparition chez certains patients qui ont reçu différents inhibiteurs de l'ECA, ce qui suggère que l'effet est lié à la catégorie de médicaments et qu'il ne s'agit pas d'une réaction allergique à une substance en particulier.

Une analyse effectuée dans la base de données du Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a révélé 126 rapports soumis en 15 ans, portant sur des troubles respiratoires liés aux inhibiteurs de l'ECA. Sur ce total, 82 ont décrit des réactions de toux et 11, diverses combinaisons de réactions signalées comme la dyspnée, le bronchospasme ou l'asthme avec ou sans toux. (On a exclu de cette revue les cas de bronchospasme signalés comme élément d'un phénomène allergique plus général, comme l'anaphylaxie ou l'angio-oedème.) Les 11 rapports prélevés portaient sur 10 patients (7 femmes et 3 hommes dont l'âge variait de 43 à 73 ans) et sont résumés au Tableau 1. Cinq patients recevaient un inhibiteur de l'ECA pour traiter l'hypertension, et 1 patient en prenait pour traiter l'insuffisance cardiaque. Aucune indication n'a été précisée dans le cas des 4 autres patients.

Dans 7 cas (chez 6 patients), les symptômes sont disparus après l'arrêt du traitement. Un patient (cas 9 et 10) a eu les mêmes symptômes après avoir été exposé à 2 différents inhibiteurs de l'ECA à des périodes différentes; à chaque fois les symptômes sont disparus après l'arrêt du traitement. Chez un autre patient, on a cessé de lui administrer l'inhibiteur de l'ECA et on lui a prescrit du Ventolin[MD] comme traitement; mais le résultat chez le patient n'a pas été indiqué. Deux patients souffrant de difficulté respiratoire sont morts; cependant les 2 présentaient des états morbides prêtant à confusion, ce qui empêche d'établir tout lien certain avec les inhibiteurs de l'ECA. Enfin, 1 patient a reçu un traitement important pour soulager la difficulté respiratoire aiguë et l'asthme, mais après la reprise du traitement à l'inhibiteur de l'ECA, le médecin a signalé que l'événement indésirable n'était pas lié à celui-ci. On ignore les critères de cette évaluation.

Les symptômes sont apparus selon un intervalle de quelques heures à 6 mois après le début du traitement à l'inhibiteur de l'ECA. Cet intervalle est de quelques heures dans 3 cas, en moins d'un mois dans 5 cas et après 3 à 6 mois dans 2 cas. Le moment de l'apparition des symptômes n'a pas été précisé dans 1 cas.

La controverse règne toujours au sujet du rôle des inhibiteurs de l'ECA dans la provocation du bronchospasme et des symptômes asthmatiques. Les réactions semblent rares, mais les professionnels de la santé devraient être avisés qu'elles sont possibles<7>. Tout bronchospasme soupçonné ou tout cas d'asthme aggravé demande un suivi attentif. Il faut habituellement interrompre le traitement à l'inhibiteur de l'ECA<6>.

Cet article est publié sous la direction de : Ann Sztuke-Fournier, BPharm

Références

1. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Safety* 1996;15(1):72-8.
2. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on bronchial responsiveness. *J Clin Pharmacol* 1996;36(4):361-4.
3. Andersson RG, Persson K. ACE inhibitors and their influence on inflammation, bronchial reactivity and cough. *Eur Heart J* 1994;15(suppl C):52-6.
4. Semple PF. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertension* 1995;13(suppl 3):S17-21.
5. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(3):265-70.
6. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308:18-21.
7. Craig TJ. Drugs to be used with caution in patients with asthma. *Am Fam Physician* 1996;54(3):947-53.

Tableau 1 : Détails de 11 rapports de dyspnée, bronchospasmes et asthme associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Cas	Âge/sexe	Réaction	Médicament soupçonné	Autres médicaments/ antécédents pertinents	Résultat
1	43/F	Exacerbation de l'asthme, y compris production accrue de mucus et crises de toux	Capoten	Ventolin en aérosol, Atrovent en aérosol, Beclovent en aérosol, Quibron-T/SR Asthme	Disparition de la toux 2 jours après l'arrêt du traitement au Capoten; médicament anti-asthmatique inchangé
2	70/M	Difficulté respiratoire accrue, toux, à la suite d'une augmentation de la dose de Capoten	Capoten	Auparavant : Apresoline, chlorthalidone, Slow-K; tous cessés avec le début du traitement au Capoten Hypertension, obésité et arthrite	Patient décédé 15 jours après le début du traitement au Capoten
3	64/F	Apparition progressive de dyspnée et de bronchospasmes	Capoten	Uniphyl, Berotec en aérosol, Hygroton, Minipress	Arrêt du traitement au Capoten après 9 mois; le patient s'est rétabli
4	71/F	Toussotements et respiration sifflante à l'effort 2 semaines après le début du traitement au Capoten; asthme d'apparition tardive et diagnostiqué 2 mois plus tard; état aggravé 1 an et demi plus tard	Capoten	Alupent, Hismanal et autres antihistaminiques, Beconase Aq.	Arrêt du traitement au Capoten après 2 ans. La toux est disparue, mais un léger sifflement a persisté pendant 2 semaines pour s'arrêter ensuite
5	38/F	Bronchospasmes minimaux 3 semaines après le début d'un traitement à l'énalapril; disparus. Dermatite aux mains par la suite. Épisode important de bronchospasmes et toux persistante 2 mois après le début du traitement à l'inhibiteur de l'ECA	Vasotec	Ventolin	Arrêt du traitement au Vasotec après 2 mois
6	71/F	Dyspnée, toussotements 2 jours après le début du traitement au captopril	Captopril	EC AAS, digoxine Insuffisance cardiaque	Arrêt du traitement au Captopril après 14 jours; le patient s'est rétabli
7	44/F	Difficulté respiratoire aiguë, crise d'asthme après environ 3 mois de traitement au Monopril; a semblé avoir une conjonctivite allergique	Monopril	Prednisone (60 mg en doses décroissantes sur 3 semaines), Ventolin en aérosol, Becloforte en aérosol	Arrêt du traitement au Monopril reprise de Monopril après 3 mois. Le médecin a signalé que l'EIM n'était pas lié au Monopril
8	73/F	Difficulté respiratoire; aucune toux ni fièvre	Énalapril	Acide folique, Coumadin, Cipro	Le patient est décédé. Résultats de l'autopsie : insuffisance respiratoire comme cause probable du décès; choc septique causé par embolies pulmonaires ou cardiogénique ou saignement occulte
9	63/M	Dyspnée et respiration sifflante 3 heures après chaque dose d'énalapril	Énalapril		Arrêt du traitement à l'énalapril après 1 mois; le patient s'est rétabli
10*	63/M	Difficulté respiratoire, essoufflement, respiration sifflante et dyspnée	Prinivil		Prinivil administré au patient 5 mois après l'arrêt du traitement à l'énalapril; même réaction qu'avec l'énalapril. Arrêt du traitement au Prinivil après 2 semaines; le patient s'est rétabli
11	55/M	Exacerbation aiguë d'asthme	Zestril	Ventolin, Beclodisque Asthme, hypertension	Arrêt du traitement au Zestril après 3 jours; le patient s'est rétabli

* Même patient que le cas 9.

Participation demandée!

Comme les rapports sur les EIM sont une source cruciale d'information sur l'innocuité des médicaments, le PCSEIM vous invite à repérer des EIM et à les signaler. Les rapports sur l'utilisation des médicaments chez différentes populations de patients, l'utilisation concomitante d'autres médicaments, la durée variable du traitement et la fidélité au traitement chez les patients sont utiles. Votre appui continu joue un rôle crucial dans l'établissement d'un profil plus complet sur l'innocuité des médicaments. Le PCSEIM remercie tous ceux qui lui font diligemment rapport d'EIM soupçonnés.

Interféron bêta-1b
Le Betaseron[MD], interféron bêta-1b approuvé en juillet 1995, est indiqué chez les patients ambulatoires atteints de sclérose en plaques rémittente afin de réduire la fréquence des poussées cliniques. Comme le Canada est un des premiers pays à approuver l'interféron bêta-1b, les données sur les EIM liées à son utilisation sont limitées.

Produits radiopharmaceutiques
Même si les produits radiopharmaceutiques, les trousses et les générateurs approuvés servent au diagnostic et au traitement dans des installations de médecine nucléaire du Canada depuis des années, les rapports d'EIM causés par ces produits sont peu nombreux.

Le PCSEIM encourage vivement les professionnels de la santé à produire volontairement des rapports sur les EIM associés à l'administration de tous les médicaments vendus. Il faut signaler les EIM à l'unité de notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, AL 4103B1, Ottawa (Ont.) K1A 1B9, télécopieur 613 957-0335, ou au centre régional participant (vérifier les adresses complètes où faire parvenir les rapports sur des EIM ou pour l'obtention du formulaire de notification dans la section Info-Clin du CPS).

Nouveau Comité consultatif d'experts sur la pharmacoviligance

La Direction des produits thérapeutiques (résultat de la fusion récente de la Direction des médicaments et de la Direction des matériels médicaux) de Santé Canada a établi un nouveau Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance. Ce comité remplace le Comité consultatif canadien sur les effets indésirables des médicaments (CCCEIM). Il a un mandat plus vaste que celui du CCCEIM, et il fournira à la direction des conseils continus et rapides sur des questions qui ont trait à l'innocuité des produits pharmaceutiques après l'approbation, à leur qualité et à leur efficacité. La Direction des produits thérapeutiques continuera de prendre les décisions sur les questions réglementaires.

Le nouveau comité consultatif est constitué de 8 membres choisis en fonction de leurs connaissances et de leurs compétences spécialisées dans diverses disciplines qui ont trait à la surveillance des médicaments approuvés : médecine familiale et clinique, pharmacie, pharmacologie, pharmaco-épidémiologie, gériatrie, pédiatrie et information sur les poisons et contrôle. Il définira des préoccupations et des enjeux particuliers, donnera des conseils sur les questions scientifiques et en matière de politiques, évaluera des rapports sur les effets indésirables des médicaments (EIM) et des plaintes sur les produits pharmaceutiques, de même que des questions sur l'innocuité des médicaments liées à la mauvaise utilisation, à l'abus ou à l'utilisation non conforme. Afin de sensibiliser davantage les professionnels et les consommateurs aux questions liées à la surveillance des médicaments après leur approbation, le comité sera invité à proposer des sujets d'articles dans ce bulletin et à recommander des programmes d'éducation ou d'autres interventions qu'il jugera appropriés.

Le mandat du comité est affiché au babillard électronique externe du Programme des produits thérapeutiques et au **www.hwc.ca/hpb/drugs**, où seront affichés aussi les procès-verbaux des réunions à venir. Pour obtenir plus de renseignements au sujet du Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, communiquez avec la coordonnatrice, Malle Jurima-Romet, PhD, tél 613 957-9026, télé 613 941-8933.

Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance

Anne Holbrook, MD
Centre d'évaluation des médicaments
Hôpital St. Joseph's
Hamilton

Debra A. Kent, PhD
Centre d'information sur les
médicaments et les poisons de la C.-B.
Vancouver

Sheldon Koven, MD
Médecine du travail/Pratique familiale
Winnipeg

Jacques LeLorier. MD
Centre de recherche
Hôtel-Dieu de Montréal
Montréal

Louise Mallet, PhD
Département de pharmacie
Hôpital Royal Victoria
Montréal

Robert G. Peterson, MD
Département de pédiatrie
Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario
Ottawa

Kenneth W. Renton, PhD
Département de pharmacologie
Université Dalhousie
Halifax

Neil Shear, MD
Pharmacologie clinique
Centre des sciences de la santé Sunnybrook
Toronto

Lisez-nous sur Internet!

Vous pourrez maintenant trouver le *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments* sur le babillard électronique externe du Programme des produits thérapeutiques et au **www.hwc.ca/hpb/drugs/drhtmfre/publicat.html** Les questions portant sur ces services doivent être adressées à Pete Nilson : tél 613 941-1601; téléc 613 941-0825; **tp_webmaster@inet.hwc.ca**